

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N°

288

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André-Stéphane GORDOWSKI

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 janvier 1910, à Varsovie (Pologne)

Étude comparative de la résorption

du

para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 Fourneau

et de son élimination, après administration

par voie buccale et par voie rectale

Président : M. TIFFENEAU, professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1938

888

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1938

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

André-Stéphane GORDOWSKI

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Né le 26 janvier 1910, à Varsovie (Pologne)

Étude comparative de la résorption
du
para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 Fourneau
et de son élimination, après administration
par voie buccale et par voie rectale

Président : M. TIFFENEAU, professeur

LIBRAIRIE MALOINE

Société anonyme d'Éditions Médicales et Scientifiques

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

PARIS, 1938

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.....	ABRAMI
Pathologie chirurgicale.....	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	N.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIER.
Clinique urologique	MARION.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET.
Clinique de la tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie.....	LAUBRY.
Clinique d'assistance médico-sociale	CROUZON.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE..... Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY..... Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK..... Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LELONG..... Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNÉGAUX... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD..... Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.

MM.

LARDENNOIS.... Pathologie chirurgicale.
 LEROUX..... Anatomie pathologique.
 VAUDESCAL... Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	}	BASSET.	}
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DUVOIR.		QUENU.	
LIAN.		SCHWARTZ.	
VALLERY-RADOT		VELTER.	
(Pasteur).	}		}
SÉZARY.			

Clinique médicale.

Clinique chirurgicale.

MM.	}	Clinique obstétricale.
ÉCALLE.		
METZGER.		

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE (*in memoriam*)

A qui je dois tout.

A MA MÈRE

*J'offre ce travail, bien faible gage de
mon amour et de ma reconnaissance.*

A MES FRÈRES

*Pour leur affection et pour tout ce qu'ils
m'ont prodigué.*

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. TIFFENEAU

Doyen de la Faculté de Médecine de Paris
Professeur de Pharmacologie et de Matière Médicale
Pharmacien de l'Hôtel-Dieu
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'honneur

*Qui a bien voulu me faire le grand
honneur d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Hommage respectueux de ma reconnais-
sance.*

A MES MAÎTRES DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

Stage :

- 1930-1931. MONSIEUR LE PROFESSEUR ACHARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEJARS (*in memoriam*).
1931-1932. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ
MONSIEUR LE PROFESSEUR GRÉGOIRE
1932-1933. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BRULÉ
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DARRÉ
1933-1934. MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE DOCTEUR MILIAN
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN

Externat :

1934. MONSIEUR LE DOCTEUR CAPETTE
1934-1935. MONSIEUR LE DOCTEUR LEMELLAND
1935. MONSIEUR LE DOCTEUR LAMBLING
1935-1936. MONSIEUR LE DOCTEUR PARAF
1936. MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CHE-
VALLIER
1936-1937. MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
1937. MONSIEUR LE DOCTEUR GILSON

A MADAME LE DOCTEUR JULIETTE BAUDE

Assistante d'Electro-radiologie des Hôpitaux de Paris

Hommage de ma respectueuse reconnaissance pour l'aide qu'elle a bien voulu m'accorder.

A MESSIEURS :

PIERRE POULENC

Pharmacien
Docteur ès Sciences

JEAN BOCHER

Pharmacien
Licencié ès sciences

Témoignage de ma gratitude pour leur précieuse collaboration.

Nous remercions la Société Générale d'Application Thérapeutique « Théraplix » qui a bien voulu mettre gracieusement à notre disposition du para-amino-phényl-sulfamide pour notre expérimentation.

MEIS ET AMICIS

**Étude comparative de la résorption
du para-amino-phényl-sulfamide
ou 1162 Fourneau
et de son élimination, après administration
par voie buccale et par voie rectale**

INTRODUCTION

Les substances médicamenteuses peuvent être administrées par voie rectale sous deux formes : d'une part en lavement, dissoutes dans un liquide, d'autre part en suppositoire, réparties uniformément dans un excipient, solide à la température ambiante habituelle et fondant à la chaleur du corps.

Dans ce travail consacré exclusivement à la médication par suppositoires nous étudierons d'abord le problème de la résorption au niveau de la muqueuse rectale ; nous ferons ensuite une étude comparative de l'élimination et de la résorption du para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 Fourneau après administration par suppositoire et comprimé ; nous terminerons en essayant de dégager de notre expérimentation personnelle des conclusions relatives à la médication para-amino-phényl-sulfamidique par la voie rectale.

PREMIÈRE PARTIE

**La résorption rectale : son existence,
ses modalités, son mécanisme.**

Connu depuis la plus haute antiquité où l'on utilisait ses propriétés locales laxatives et topiques, le suppositoire tend de nos jours à devenir un moyen de plus en plus répandu pour l'administration de substances médicamenteuses à action générale.

Cette évolution de la thérapeutique par suppositoires, donne un intérêt particulier au problème de la résorption par la muqueuse de diverses substances introduites dans le rectum.

CHAPITRE I.

Existence de la résorption rectale.

Niée pendant longtemps, puis considérée comme pratiquement négligeable, on peut désormais considérer la résorption rectale comme prouvée, tant par des faits d'observation courante tels que : sédation de phénomènes douloureux par administration de suppositoires analgésiques, action cardiotonique des suppositoires à base de poudre de digitale (prof. Libensky, de Prague), que par des expériences plus rigoureuses que nous rapporterons plus loin.

CHAPITRE II.

Modalités de la résorption rectale.

Une fois admise l'existence de la résorption au niveau du rectum, il nous reste à savoir si cette résorption s'opère pour toutes les substances ou si au contraire elle est élective vis-à-vis de certaines d'entre elles.

Pour Manquat la résorption se fait pour toutes les substances compatibles avec la réaction chimique du milieu et ne nécessitant aucune élaboration spéciale ; les résines (térébenthine, santal) feraient exception.

D'après Zunz :

« Le rectum absorbe les produits de scindage des protéïdes, les sucres, les lipides, beaucoup de médicaments introduits en lavements ou en suppositoires. Les effets de certains alcaloïdes sont même parfois plus rapides que par voie buccale. »

C'est à cet auteur que nous devons une expérience probante sur la grenouille qui a présenté des convulsions 7 minutes après l'introduction de 100 mgr. (1) de sulfate de strychnine dans le rectum, tandis qu'il a fallu 30 minutes pour obtenir les mêmes effets par l'introduction de cette dose dans l'estomac.

1. Cette dose qui paraît considérable est celle indiquée par Zunz (p. 58).

Le tableau suivant, également emprunté à Zunz, donne les résultats comparatifs obtenus pour quelques substances en opérant sur le chien.

Médicaments	Absorption après administration par voie	
	buccale	rectale
Iodure de potassium....	15 minutes	10 minutes
Salicylate de soude....	30 minutes	4 heures environ
Salol.....	35 minutes	25 minutes
Antipyrine.....	40 minutes	30 minutes
Bleu de méthylène....	40 minutes	75 minutes
Térébenthine.....	45 minutes	Absente

Il montre que suivant la substance employée, la résorption est plus rapide tantôt après ingestion, tantôt après administration par voie rectale ; pour cette dernière elle peut même être nulle comme c'est le cas de la térébenthine.

CHAPITRE III.

Mécanisme de la résorption rectale.

Quel que soit le mécanisme intime grâce auquel les substances introduites dans le rectum traversent la muqueuse, nous sommes obligés, pour expliquer les faits exposés dans le chapitre précédent, d'admettre leur passage dans la grande circulation par les voies veineuse et lymphatique.

Il nous a paru indispensable à ce propos de faire une description anatomique succincte du système circulatoire, veineux et lymphatique, du rectum.

Le rectum présente, comme le montre le schéma emprunté à Ch. J. Ravaut (1), une double vascularisation.

1. La veine hémorroïdale supérieure qui, par l'intermédiaire de la mésentérique inférieure se jette dans la veine porte.

2. La veine hémorroïdale moyenne qui se divise en deux branches : l'une rejoint l'hémorroïdale supérieure, l'autre l'hémorroïdale inférieure.

3. La veine hémorroïdale inférieure enfin qui, par l'intermédiaire de la veine cave inférieure, est directement tributaire du cœur droit.

Le système lymphatique est également directement tributaire du cœur droit par l'intermédiaire du canal thoracique.

En résumé le rectum présente 3 voies de résorption.

- A. Voie veineuse indirecte, tributaire de la veine porte.
- B. Voie veineuse directe, tributaire de la veine cave inférieure.
- C. Voie lymphatique, également directe.

1. Dont l'excellent travail, consacré en partie à la médication par suppositoires, a constitué pour nous une inestimable source de documentation.

Certains auteurs, tant en France (Ch. J. Ravaut) qu'à l'étranger (O. Riesser et G. Taubmann, P. Krause), se basant sur cette dualité des

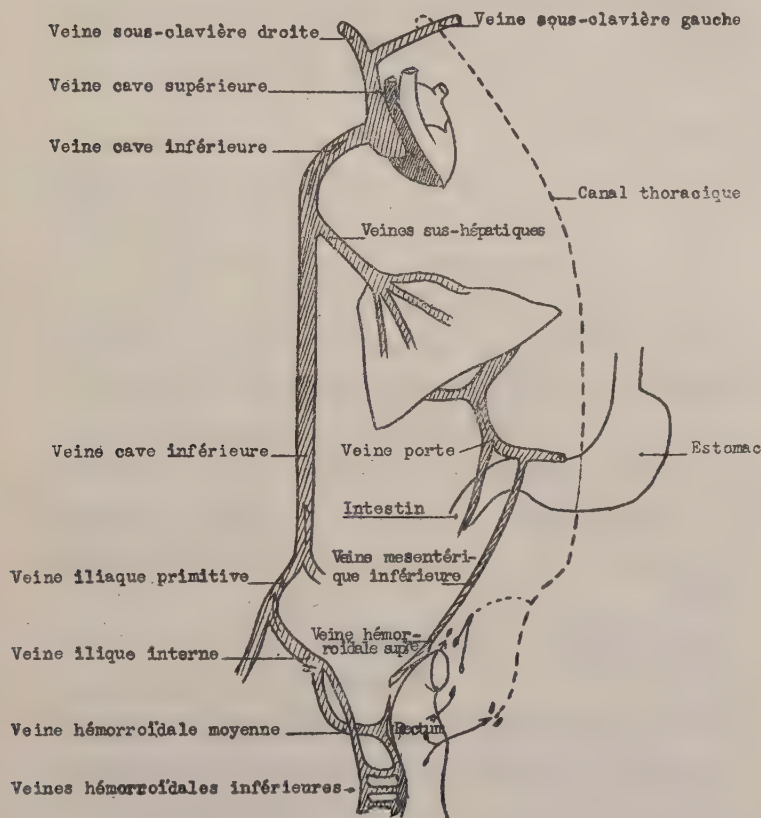


Schéma de la circulation veineuse et lymphatique du rectum.

voies de résorption du rectum, en ont déduit que, contrairement à ce qui se passait pour un lavement médicamenteux, une substance administrée par suppositoire va, en majeure partie, gagner directe-

ment la circulation générale, sans passer par la barrière hépatique dont on connaît le rôle d'arrêt, voire de transformation. Une part seulement, détournée au profit du système porte par l'anastomose des trois veines hémorroïdales au niveau des plexus hémorroïdaux, allait emprunter la voie indirecte passant par le foie.

Dès lors, l'administration par suppositoires devenait, au point de vue pharmacodynamique, aussi efficace ou presque que l'administration par voie parentérale et même intraveineuse ; elle avait en outre l'avantage, par la lenteur de l'absorption, de supprimer le principal inconvénient des injections.

Aussi ces auteurs étaient-ils d'accord pour poser comme principale indication de la médication par suppositoires, les cas de mauvaise résorption *per os* par suite de stase au niveau du système porte.

Cette théorie, fort séduisante pour l'esprit, ne peut résister à la critique qu'à la condition suivante : un suppositoire introduit dans le rectum, doit demeurer dans la portion drainée par la veine hémorroïdale inférieure et la branche inférieure de l'hémorroïdale moyenne, autrement dit dans la région sphinctérienne de l'ampoule.

C'est le problème que nous nous sommes efforcés de résoudre dans ce chapitre.

Pour cela nous avons fait faire une série de clichés radiographiques, successivement 2, 10, 18, 30 minutes et 24 heures après l'administration d'un sup-

positoire opaque contenant 1 gr. de gélobarine pour 3 gr. de beurre de cacao.

Ces clichés montrent clairement qu'un suppositoire de beurre de cacao introduit dans le rectum, loin de rester dans la partie basse de l'ampoule, monte rapidement de façon à se trouver à la 10^e minute, moment où sa fonte n'est pas encore complète, au point de jonction du rectum et de l'anse sigmoïde qui, comme on le sait, se fait à la hauteur de la 3^e vertèbre sacrée. A la 18^e minute, la gélobarine est déjà visible à la partie terminale de l'anse sigmoïde. A la 30^e minute, la portion moyenne de l'anse sigmoïde est injectée ; l'aspect reste sensiblement le même à la 24^e heure.

Il nous semble ainsi avoir suffisamment démontré l'erreur qu'il y a à tenter de justifier, par les particularités anatomo-physiologiques de la vascularisation veineuse du rectum, les différences par ailleurs indiscutables, qui existent entre les résorptions par voies orale et rectale.

S'ensuit-il que la totalité des produits administrés en suppositoires passe par le système porte ? Nous ne le croyons pas.

En effet, les lymphatiques mis à part en raison de leur disposition anatomique commune à tout le tractus digestif, il n'en reste pas moins que la portion résorbée par la muqueuse de la partie basse de l'ampoule, pour infime qu'elle soit, a échappé au filtre hépatique. Mais elle nous a paru faible, hors de proportion avec le rôle qu'on lui a attribué.

Nous ne saurons mieux terminer ce chapitre qu'en faisant nôtres les conclusions de MM. Grégoire et Oberlin qui, dans leur *Traité d'anatomie*, après avoir exposé toutes les raisons qui militent en faveur de la voie porte, achèvent comme suit :

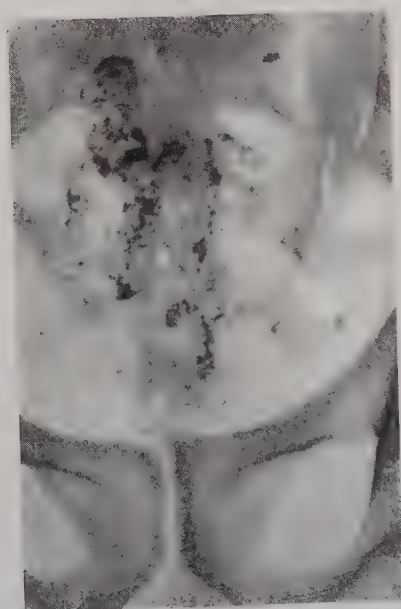
« Néanmoins, les produits résorbés par la muqueuse rectale ne passent pas en totalité par le filtre hépatique. »



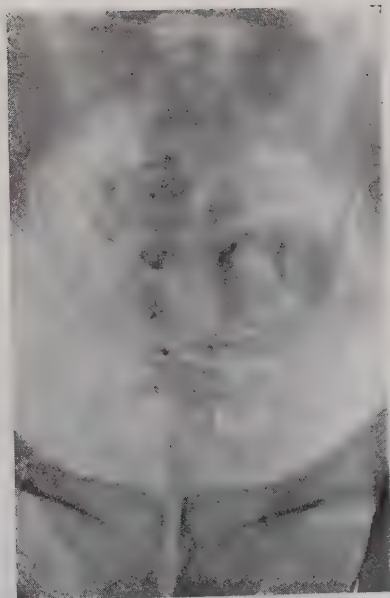
1



2



3



4

DEUXIÈME PARTIE

**Etude comparative de l'élimination
et de la résorption du para-amino-
phényl-sulfamide (1162 Fourneau)
administré en suppositoires et en
comprimés.**

CHAPITRE I.

Etude comparative de l'élimination du para-amino-phényl-sulfamide (1162 Fourneau) administré en suppositoires et en comprimés.

Le para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 Fourneau, noyau commun à tous les colorants azoïques employés comme antistreptococciques, constitue, ainsi que l'ont montré Trefouel (J. et M^{me} J.), Nitti et Bovet dans le laboratoire du professeur Fourneau, la partie active des divers produits antistreptococciques, la partie colorante ne jouant aucun rôle.

§ 1. — *Propriétés physico-chimiques.*

Le 1162 Fourneau est une poudre blanche, de saveur légèrement amère, inodore, neutre, peu soluble dans l'eau (0,8 %) et facilement émulsionnable dans l'huile. Sa composition chimique est représentée par la formule suivante :



§ 2. — *Conditions de l'expérimentation et technique du dosage.*

Nous avons eu recours pour notre expérimentation à un sujet de 27 ans, de taille, poids et constitution moyens ; nous lui avons administré successi-

vement, à une semaine d'intervalle environ, 0 gr. 50 de 1162 Fourneau, d'abord en suppositoire, puis en comprimé.

La première urine étant prélevée une demi-heure après l'administration, les autres urines ont été recueillies d'heure en heure pendant 4 heures. Pour les urines suivantes nous nous sommes contentés d'un échantillon des urines de 24 heures en prenant comme point de départ le début de l'expérience.

Les urines de la 73^e heure n'ayant révélé que des traces infimes du 1162 Fourneau, nous avons arrêté notre expérimentation à la 72^e heure.

Chez l'homme et le lapin, contrairement au chien, le 1162 Fourneau est éliminé, comme l'a montré le travail de Marschall, Cutting et Emerson, sous une double forme : une forme libre et une forme conjuguée qui est en grande partie, sinon entièrement, le dérivé acétylé de la première.

Le 1162 Fourneau ayant, grâce à son groupement aminé, la propriété de donner des dérivés azoïques, le principe du dosage est basé sur la diazotation en présence du β Naphtol produisant, aux doses du 1162 Fourneau contenues dans l'urine, une coloration allant du jaune au rouge.

Pour le dosage de la forme libre on procède comme suit :

2 cm³ d'urine sont additionnés d'un centimètre cube d'acide sulfurique normal ; on agite et on ajoute IV gouttes de nitrite de soude ; après une

nouvelle agitation on additionne de 5 cm³ d'une solution de β Naphtol et on agite pour la dernière fois ;

d'autre part on prépare une série de cinq tubes étalons, contenant respectivement 0 cm³ 1, 0 cm³ 2, 0 cm³ 3, 0 cm³ 4 et 0 cm³ 5 d'une solution au millièrne de 1162 Fourneau ; on complète à 2 cm³ avec de l'eau distillée et on traite les tubes comme précédemment.

On compare enfin au colorimètre la coloration du tube échantillon d'urine avec celle des tubes étalons ;

le tube étalon, présentant la coloration la plus voisine de celle du tube échantillon, indique le taux du 1162 Fourneau dans l'urine.

La technique a subi les modifications suivantes dans le dosage de la forme conjuguée :

5 cm³ d'urine sont additionnés de 5 cm³ d'acide chlorhydrique normal ; le mélange est chauffé au bain-marie bouillant pendant une demi-heure puis, après refroidissement, si besoin est, on complète le volume à 10 cm³ avec de l'eau distillée ;

on effectue le dosage comme précédemment en prélevant 2 cm³ du mélange qui correspondent à 1 cm³ d'urine ;

dans les tubes étalons on remplace l'acide sulfurique normal par de l'acide chlorhydrique normal.

Le tableau N^o 1 résume les résultats obtenus.

SUPPOSITOIRE A 0,50.

Elimination

		Amino con- jugué		Total	Volume de l'urine	
		cgr.	cgr.		cm ³	cm ³
Urine 1	1/2 h.	0,43	0,412	0,242	52	52
— 2	1 1/2 h.	0,42	0,404	0,824	168	168
— 3	2 1/2 h.	0,648	0,567	1,215	162	162
— 4	3 1/2 h.	0,55	0,55	1,10	110	110
— 5	4 1/2 h.	0,46	0,506	0,966	46	46
— 6	24 h.	11,425	13,49	24,915	755	755
— 7	48 h.	5,55	12,02	17,57	925	925
— 8	72 h.	1,925	3,025	4,95	550	550
		24,10	30,67	54,78		

COMPRIMÉ A 0,50.

Elimination

		Amino libre		Total	Amino con- jugué		Volume urinaire
		cgr.	cgr.		cgr.	cgr.	
Urine 1	1/2 h.	0,40	—	0,10	—	—	35
— 2	1 1/2 h.	0,42	0,465	0,585	—	—	65
— 3	2 1/2 h.	0,975	0,325	1,30	—	—	65
— 4	3 1/2 h.	1,40	0,21	1,61	—	—	70
— 5	4 1/2 h.	1,04	0,78	1,82	—	—	65
— 6	24 h.	10,43	17,965	28,395	—	—	835
— 7	48 h.	3,09	6,81	9,90	—	—	990
— 8	72 h.	1,50	3,00	4,50	—	—	905
		18,95	29,255	47,20	—	—	

Tableau n° 1.

§ 3. — Etude des courbes d'élimination.

Sur une courbe d'élimination (tableau N° 2), construite en portant en abscisse les temps et en ordonnée les quantités éliminées, exprimées en centigrammes, nous constatons qu'à la 72^e heure, les courbes figurant respectivement les éliminations totale, conjuguée et libre du produit, aboutissent à des chiffres très voisins, surtout si l'on tient compte de la marge d'erreur inhérente à tout dosage colorimétrique.

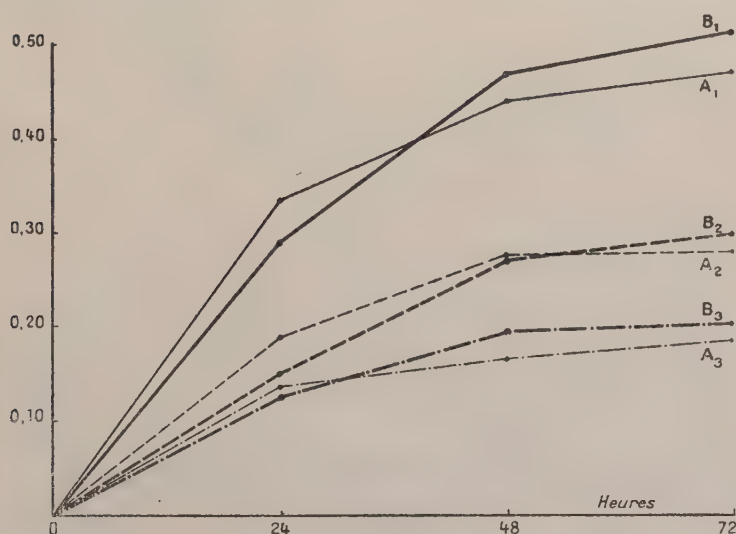


Tableau n° 2.

A₁ Elimination totale.
A₂ Elimination sous forme d'amino conjugué.
A₃ Elimination sous forme d'amino libre.

Après absorption
d'1 comprimé dosé à 0,50 gr.

B₁ Elimination totale.
B₂ Elimination sous forme d'amino conjugué.
B₃ Elimination sous forme d'amino libre.

Après absorption
d'1 suppositoire dosé à 0,50 gr.

En effet nous trouvons pour l'élimination totale 0 gr. 5178 dans le cas du suppositoire, 0 gr. 4720 pour le comprimé. La courbe de l'élimination conjuguée nous donne les valeurs suivantes : 0 gr. 3067

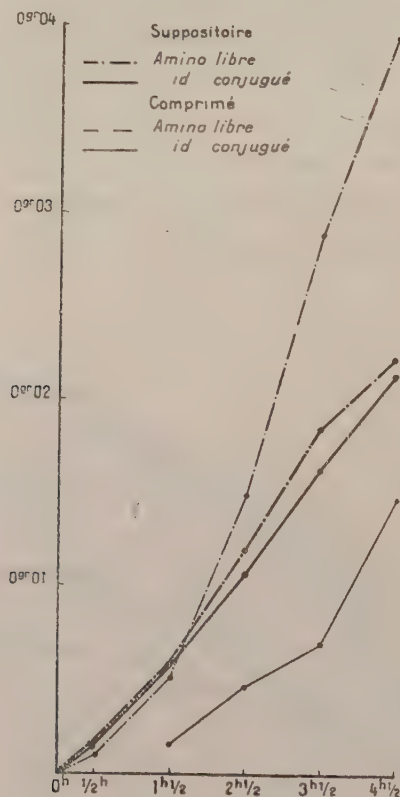


Tableau n° 3.

pour le suppositoire, 0 gr. 2925 pour le comprimé. Enfin les valeurs se rapportant à l'élimination libre se chiffrent respectivement par 0 gr. 2110 et 0 gr. 1895.

Par contre, une courbe construite suivant le même principe (tableau N° 3), mais se rapportant aux 4 premières heures et demie seulement de l'expérience et n'intéressant que les éliminations conjuguée et libre fait ressortir l'inégalité suivante : si les valeurs ayant trait à l'élimination conjuguée demeurent d'un ordre voisin et se chiffrent respectivement par 0 gr. 02139 pour le suppositoire et 0 gr. 01480 pour le comprimé, par contre l'élimination libre accuse une différence de plus de 75 % en

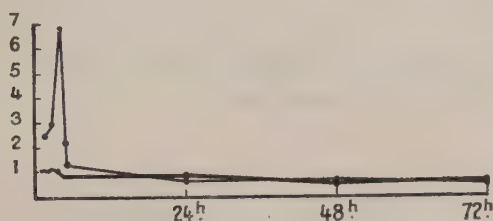


Tableau n° 4.

faveur du comprimé, soit 0 gr. 3935 pour ce dernier contre 0 gr. 2208 pour le suppositoire.

Ce fait est d'autant plus important que la forme libre est considérée, par Fuller, comme la seule efficace.

Envisageons maintenant les diverses valeurs du rapport

$$\frac{\text{élimination libre}}{\text{élimination conjuguée}}$$

en fonction du temps dans le cas du suppositoire et du comprimé.

Pour cela construisons une courbe (tableau N° 4)

en portant en abscisse les temps et en ordonnée les diverses valeurs du rapport.

Elle nous indique clairement que pendant les 4 premières heures et demie de l'expérience ce rapport présente une valeur fixe et sensiblement voisine de 1 pour le suppositoire. Pour le comprimé par contre il est très variable et va de $2\frac{1}{2}$ à la 1^{re} heure et demie de l'expérience à un chiffre voisin de 1 à la 4^e heure et demie, après avoir dépassé la valeur de 6 à la 3^e heure et demie.

A partir de la 4^e heure et demie de l'expérience la valeur du rapport est sensiblement la même pour le suppositoire et le comprimé.

CHAPITRE II.

Etude comparative de la résorption du para-amino-phényl-sulfamide (1162 Fourneau) administré en suppositoires et en comprimés.

Ayant étudié dans le chapitre précédent l'élimination du 1162 Fourneau, administré en suppositoires et en comprimés il nous reste, dans l'étude de la traversée de l'organisme par cette substance, à examiner comment se fait, dans les mêmes conditions, sa résorption.

§ 1. — *Conditions de l'expérimentation et technique du dosage.*

Le même sujet nous a servi pour notre expérimentation ; le 1162 Fourneau a été administré, comme précédemment, à la dose de 0 gr. 50 en suppositoire et en comprimé à une semaine d'intervalle environ. Le sang a été recueilli par ponction veineuse au niveau du pli du coude successivement : 1/2, 3, 4 et 5 heures après le début de l'expérience.

Le principe du dosage est demeuré le même, sa technique toutefois a subi quelques modifications : le β Naphtol ne donnant avec le 1162 Fourneau, aux doses contenues dans le sang, que des colorations à peine perceptibles, nous avons utilisé pour la diazotation le thymol.

4 cm³ de sang sont laqués avec 8 cm³ d'eau distillée et déféqués par 4 cm³ d'acide trichloracétique à 20 %. On filtre et on prélève 4 cm³ du filtrat qui correspondent à 1 cm³ de sang. Après refroidissement dans de la glace on ajoute successivement, à quelques minutes d'intervalle, d'abord II gouttes d'une solution au dixième de nitrite de soude, puis 5 cm³ d'une solution sodique de thymol à 1 %.

D'autre part et de la même manière, on prépare des tubes étalons contenant de 5/100 à 15/100 de milligramme de 1162 Fourneau.

Cette technique permet de doser les quantités totales du 1162 Fourneau contenues dans le sang, sans séparer toutefois la forme libre de la forme conjuguée.

Le tableau N° 5 résume les résultats obtenus.

TABLEAU N° 5.

		Comprimé	Suppositoire
		mgr.	mgr.
Administration	13 h. 45'		
1 ^{re} prise de sang	14 h. 15'	0,09	0,09
2 ^e —	16 h. 45'	0,10	0,09
3 ^e —	17 h. 45'	0,14	0,08
4 ^e —	18 h. 45'	0,05	0,065

§ 2. — Etude des courbes de résorption.

Une courbe de résorption, construite suivant le même principe que la courbe d'élimination, en portant en abscisse les temps et en ordonnée les quan-

tités absorbées exprimées en centième de milligramme (tableau N° 6), nous montre que jusqu'à la 3^e heure de l'expérience les quantités absorbées sont sensiblement équivalentes pour le suppositoire et le comprimé avec une différence de 1/100 de milli-

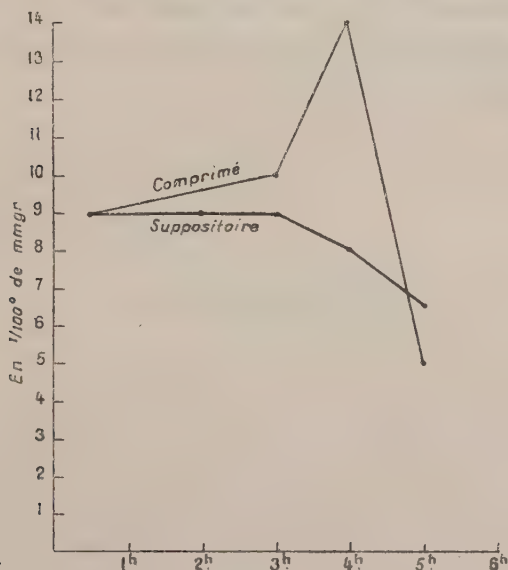


Tableau n° 6.

gramme par centimètre cube de sang en faveur de ce dernier.

A partir de ce moment toutefois les deux courbes se dissocient très nettement : tandis que la courbe de résorption-comprimé après avoir atteint 14/100 de milligramme à la 4^e heure, s'effondre à 5/100 de milligramme à la 5^e heure, la courbe de résorption-suppositoire ébauche dès la 3^e heure un lysis et passe successivement par 8/100 de milligramme à la

4^e heure et 6,5/100 de milligramme à la 5^e heure.

Ainsi l'absorption du 1162 Fourneau diffère notablement suivant que cette substance est administrée en comprimés ou en suppositoires. Si l'administration par comprimés assure une absorption plus rapide, l'administration par suppositoires permet d'obtenir une concentration sanguine plus stable et d'espacer les prises.

CONCLUSIONS

I. *Résorption.*

Quelle que soit la voie d'introduction, la concentration du 1162 Fourneau dans le sang demeure sensiblement la même au cours des trois premières heures qui suivent son administration, avec une légère différence en faveur de la voie buccale.

Par contre dans le cas de la voie rectale, la résorption devient manifestement plus lente et plus régulière à partir de la 3^e heure. L'administration par cette voie permet de réaliser une concentration sanguine plus stable et d'espacer les prises.

II. *Elimination.*

Quelle que soit la voie d'administration, l'élimination urinaire du 1162 Fourneau, soit à l'état libre, soit à l'état combiné est pratiquement terminée à la 73^e heure. La principale différence que présentent à cet égard les voies buccale et rectale concerne la proportion de forme libre existant dans l'urine au cours des cinq premières heures ; celle-ci est environ 75 % plus forte après administration par la voie buccale, ce qui permet de supposer que par la voie rectale la forme libre, éliminée moins rapidement, est retenue par l'organisme ; ce fait est

d'autant plus important que la forme libre est considérée par Fuller comme la seule efficace. La voie rectale semble donc permettre de retarder notablement l'élimination de la para-amino-phénylsulfamide en nature.

Vu : le Président de la thèse,
TIFFENEAU.

Vu : le Doyen,
TIFFENEAU

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

1. FULLER (A.-T.). — *Lancet*, 23 janvier 1937, I, 194.
 2. GRÉGOIRE et OBERLIN. — Précis d'Anatomie humaine. Baillière et Fils, Paris, 1926.
 3. KRAUSE. — Therapie innerer Krankheiten. G. Fischer, Jena, 1926.
 4. LIBENSKY. — *Journal des Praticiens*, 1935.
 5. MANQUAT. — *Traité élémentaire de thérapeutique*. Paris, 1911.
 6. MARSHALL (E.-K.), CUTTING (W.-C.) et EMERSON (K.). — *Science*, 1937, 85, 202.
 7. RAVAUD (Ch.-G.). — Thèse de Pharmacie. Paris, 1936. Editions Pharmaceutiques.
 8. RIESSER et TAUBMANN (G.). — *Arzneikunde und Arzneiverordnung*. Vienne, 1935.
 9. TREFFUEL (J. et Mme J.), NITTI et BOVET. — *Annales de l'Institut Pasteur*, janvier 1937.
 10. ZUNZ. — *Éléments de Pharmacodynamie générale*. Paris, Masson, 1935.
-

2787. — Imp. Jouve et Cie, 15, rue Racine, Paris. — 4-1938
